

THESIS MUNICH 1965

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

*Vergleichende Untersuchungen zum Wert der
Biguamidbehandlung bei Diabetes mellitus*

Helga Flögel

Vergleichende Untersuchungen zum Wert der
Biguanidbehandlung bei Diabetes mellitus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Helga Flögel
aus Meseritz/Westpreußen

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv.-Doz. Dr. H. MEHNERT
Korreferent:	Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan:	Prof. Dr. R. LENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 19.X.1965

INHALTSVERZEICHNIS

I EINLEITUNG

II PATIENTENGUT UND METHODIK

III ERGEBNISSE

IV DISKUSSION

1) Besprechung des vorliegenden Schrifttums

2) Diskussion der eigenen Ergebnisse

V ZUSAMMENFASSUNG

VI LITERATURVERZEICHNIS

LEBENS LAUF



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I EINLEITUNG

Nachdem mit den Sulfonylharnstoffen im Jahre 1955 der Klinik die ersten brauchbaren oralen Antidiabetika zur Verfügung gestellt worden waren, wurden in den Jahren 1956-57 in den USA Untersuchungen mit einer völlig anderen Stoffklasse, den sogenannten Biguaniden, aufgenommen. Auch diese Substanzen fanden als orale Antidiabetika Eingang in die Klinik. Erste Untersuchungen, die im Tierexperiment eine Blutzuckersenkung nach Verabreichung von Biguaniden ergeben hatten, gehen aber schon bis in das Jahr 1928 (HESSE und TAUBMANN (15)) zurück. Wohl unter dem Eindruck des Scheiterns der oralen Diabetesbehandlung mit den Diguandidinen Synthalin A und B wurden damals die ersten Biguanide, die ja ebenfalls Guanidinabkömmlinge sind, nicht weiter erprobt.

Das erste und am meisten verbreitete Biguanidderivat wurde in den USA entwickelt und wird dort und in anderen Ländern seit 1957 klinisch angewandt. Es handelt sich dabei um das Phenyläthylbiguanid (DBI); andere Biguanidabkömmlinge, wie Amylbiguanid und Isoamylbiguanid, kamen in Amerika nicht in den Handel. Wenig später beschrieben französische Autoren gute Erfolge in der Diabetestherapie mit Dimethylbiguanid (Glucophage), während sich in Deutschland nach ersten Mitteilungen von MEHNERT und SEITZ (32) im wesentlichen Butylbiguanid (Silubin) durchsetzte. Die Mehrzahl der Autoren ist sich darin einig, dass zwischen den einzelnen Biguanidderivaten keine wesentlichen Unterschiede bestehen. Die Anwendung der Biguanide ist durch die bekannten, bei hoher Dosierung auftretenden gastrointestinalen Unverträglichkeitserscheinungen begrenzt. Dabei zeigte es sich, dass Präparate, bei denen eine höhere Dosierung möglich war, auch erst bei höherer Dosis den Blutzucker senkten. Demgegenüber existieren aber im französischen Schrifttum Mitteilungen, die doch auf eine Überlegenheit des hoch dosierbaren Dimethylbiguanids hinweisen. Als Vorteile dieses Derivates werden die beinahe völlig fehlenden gastrointestinalen Unverträglichkeitserscheinungen und die fehlende Ketoacidose neigung der behandelten Patienten herausgestellt (52). Vergleichende Untersuchungen zwischen diesem französischen Biguanidpräparat und dem in Deutschland gebräuchlichen Butylbiguanid fehlen bisher völlig. Darüber hinaus fehlen sämtliche klinischen Vergleichsmöglichkeiten zwischen Patienten, die mit einem dem Synthalin ähnelnden Guanidinpräparat und den Biguaniden durchgeführt wurden.

Aufgabe dieser Arbeit soll es deswegen sein, bei einem grösseren Patientenkollektiv vergleichende Untersuchungen zur Wirkung eines Guanidinpräparates

und der Biguanide Dimethylbiguanid und Butylbiguanid durchzuführen.

Insbesondere sollte darauf geachtet werden, ob sich die von französischen Autoren beschriebenen Vorzüge des Dimethylbiguanid gegenüber anderen Substanzen verifizieren lassen würden.

II PATIENTENGUT UND METHODIK

Aus dem in der Diabetikerambulanz der Universitäts-Poliklinik in München zur Verfügung stehenden Patientengut wurden in dem Bestreben, einen möglichst repräsentativen Querschnitt zu erhalten, 56 Patienten verschiedenen Alters und beiderlei Geschlechts für die Untersuchung über die Brauchbarkeit der zur Diskussion stehenden Präparate herangezogen.

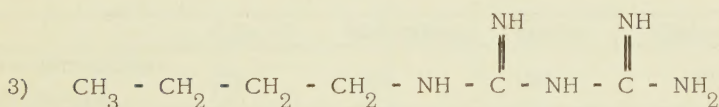
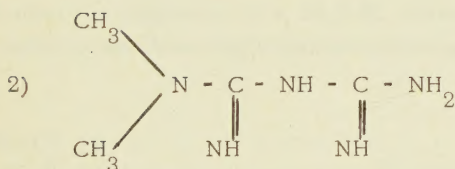
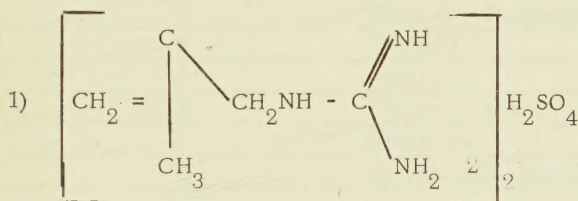
Bei unseren Untersuchungen wurden die Präparate

1) Methylallylguanidinsulfat = Ciba 11

2) Dimethylbiguanid = Glucophage

3) Butylbiguanid = Silubin bzw. Silubin-Retard

geprüft, welche im einzelnen folgende chemische Konfiguration aufweisen:



Die Versuche erstreckten sich über einen Zeitraum von 8 Monaten, wobei den Patienten die Präparate in einer Durchschnittsdosierung von 2 mal 1 Tablette Ciba 11, 2 mal eine Tablette Glucophage, 2 mal eine Tablette Silubin Retard oder 4 mal eine Tablette Silubin verabreicht wurden. Es wurden regelmässige Blutzucker-, Harnzucker- und Acetonuntersuchungen vorgenommen.

Die Blutzuckerwerte wurden im allgemeinen mit der Methode nach Hagedorn-Jensen alle drei bis vier Wochen vormittags um 9 und um 11 Uhr kontrolliert, wobei die Patienten ihre Mahlzeiten wie üblich einzuhalten hatten, also nicht nüchtern waren.

Für die Harnzuckeruntersuchungen wurde der gesamte Urin vom Vortage und der vergangenen Nacht gesammelt. Von diesem 24-Stunden Urin wurde jeweils eine Probe polarimetrisch auf ihren Glucosegehalt geprüft.

Die Untersuchung auf Aceton erfolgte im Acetestverfahren. Die Verträglichkeit der einzelnen Präparate wurde durch Befragung der einzelnen Patienten ermittelt.

III ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der Untersuchungen bei den 56 Patienten werden in den folgenden 4 Tabellen wiedergegeben.

TABELLE I

Glucophage-Unverträglichkeit in Abhängigkeit von der Dosierung bei einem Patientengut von 56 Personen

Patient (lfd. Nr.)	Tabletten pro die ⁺	Art der Unverträglichkeitserscheinungen
1	2	Magenschmerzen, Übelkeit
2	3	Übelkeit, Brechreiz
3	2	Übelkeit
4	2	Übelkeit
5	2	Übelkeit, Ziehen in den Beinen
6	1	Übelkeit
7	4	Herzklopfen, Stenocardien

⁺ 1 Tablette Glucophage enthält 500 mg Dimethylbiguanid

7 Patienten von insgesamt 56 = 12,5 %. Davon 6 Patienten = 10,7 % mit gastrointestinalen Unverträglichkeitserscheinungen.

TABELLE II

Zahl der Blutzuckeruntersuchungen und Blutzuckermittelwerte bei 49 Patienten unter Behandlung mit verschiedenen Guanidin-Präparaten

	Ciba 11	Glucophage	Silubin	Silubin-Retard
Zahl der Blutzucker- Untersuchungen	129	256	145	93
Blutzuckermittel- werte ⁺	212 mg%	197 mg%	177 mg%	199 mg%

⁺ Eine statistische Absicherung der Blutzuckermittelwerte war wegen der gleichartigen Werte unter der Biguanid-Therapie nicht möglich und gemäss der Fragestellung dieser Arbeit auch nicht nötig.

TABELLE III

Zahl der Harnzuckeruntersuchungen und Ergebnisse bei 49 Patienten unter Behandlung mit verschiedenen Guanidin-Präparaten

	Ciba II		Glucophage		Silubin		Silubin-Retard					
Zahl der Harnuntersuchungen	80		155		93		68					
Ergebnisse der 24-Stunden Ausscheidung von Harnzucker	Ø	bis zu 10 g über 10 g	Ø	bis zu 10 g über 10 g	Ø	bis zu 10 g über 10 g	Ø	bis zu 10 g über 10 g				
Zahl der Einzeluntersuchungen	26	21	33	53	39	63	42	29	22	27	20	21
Prozentsatz (%)	32,5	26,25	41,25	34,2	25,2	40,6	45,2	31,2	23,6	39,7	29,4	30,9

TABELLE IV

Untersuchungen auf Aceton bei 49 Patienten

	Ciba II		Glucophage		Silubin		Silubin-Retard	
Zahl der Untersuchungen	80		155		93		68	
Aceton +	Ø		1		2		Ø	
Aceton (+)	1		Ø		Ø		Ø	
Aceton-Spuren	1		1		2		2	
Aceton Ø	78		153		89		66	

1) Besprechung des vorliegenden Schrifttums.

Der blutzuckersenkende Effekt der Biguanide wurde erstmals im Jahre 1929 von HESSE und TAUBMANN (15) im Tierexperiment festgestellt. Klinische Versuche, diese Eigenschaft der Biguanide sich bei der Behandlung von Diabetikern nutzbar zu machen, fanden jedoch erst vom Jahre 1956-57 an statt. Wiewohl die Mehrzahl der Autoren dazu neigte, bei den wichtigsten Biguanidabkömmlingen (Phenyläthylbiguanid, Butylbiguanid, Dimethylbiguanid) keinem Präparat innerhalb des Indikationsbereiches der Biguanide besondere Vorteile zuzuerkennen, fiel doch auf, dass dem Dimethylbiguanid von französischen Autoren eine gewisse Überlegenheit vor allem im Hinblick auf die für die Biguanide typischen gastrointestinalen Unverträglichkeitserscheinungen zuerkannt wurden.

a) Nebenwirkungen:

Die meisten Autoren, so zum Beispiel auch ODELL (36), beschreiben gastrointestinale Nebenwirkungen, die innerhalb der ersten Zeit (1. bis 8. Tag) nach Verabreichung von Phenyläthylbiguanid auftreten. Die hauptsächlichsten Beschwerden in der Reihenfolge ihres Auftretens sind: Inappetenz, Übelkeit, Magendruck, eventuell Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen (18, 25, 53, 54).

Die Biguanide wirken bei Dosiserhöhung stärker, aber ebenso verstärken sich dabei die Nebenerscheinungen (7, 9, 39, 40, 56). Nach STERNE (51) sind diese Nebenerscheinungen nicht toxischer Art, sondern beruhen auf der Fixation des Medikamentes an der Darmschleimhaut. Die dadurch entstehenden subjektiven gastrointestinalen Beschwerden lassen sich nach SCHRICKER (46) objektivieren. Als Untersuchungsmethode wurden Saugbiopsien an der Magenschleimhaut vor und nach Behandlung mit Biguaniden bei 15 Patienten angewandt. Bei einigen Patienten fand sich eine völlig normale, reizlose Schleimhaut, bei den meisten Patienten mit subjektiven Beschwerden wurde jedoch eine Gastritis mit intestinaler Schleimhautmetaplasie festgestellt. Auftreten von Nebenerscheinungen nach längerer Behandlungszeit sind sehr selten (25). Nach POMERANZE (39) neigen hauptsächlich Patienten mit vorausgegangenen gastrointestinalen Beschwerden zu Nebenerscheinungen.

Um die klinische Brauchbarkeit der Biguanide beim Diabetes mellitus eindeutig bejahen zu können und somit eine chronische Toxizität auszuschließen, wurden bisher von zahlreichen Autoren Untersuchungen der Leber, des Blutes und der Niere vorgenommen. Im einzelnen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: ODELL (36) und Mitarb. untersuch-

ten Hämatokrit, weisses und rotes Blutbild, Urinstatus, Blutharnstoff, Bromthaleintest und Cephalinfloccung.

KRALL (20, 21, 22) und BRADLEY (1, 10) untersuchten Bromthaleinretention, Cephalinfloccung, Thymolöbungstest, Alkalische Phosphatase, Rest-Stickstoff, weisses und rotes Blutbild, Hämoglobin, Urinstatus, Bilirubin und Serumtransaminasen.

SCHILLING (45) prüfte Blutbild, Urinsediment, Takata-Ara, Weltmann'sches Koagulationsband, Elektrophorese, Reststickstoff, Harnstoff, Cholesterin, Serumweiß, Natrium-Kalium- und Phosphorspiegel, N-Bilanz im Urin, Bromthaleintest und 17-Ketosteroide.

Alle Autoren fanden bei ihren Untersuchungen keine pathologisch veränderten Werte. Ebenso konnten bisher von POMERANZE (40, 41), BEASER (3), AZERAD und LUBETZKI (2), MEHNERT (26, 27), HÖPKER (16), KRALL, BRADLEY und WHITE (19), CREUTZFELD und SÖLING (9), SPÜHLER (47), SUGAR und Mitarb. (53), MEHNERT und KRALL (25), keine fassbaren toxischen Organschäden an Leber, Niere, Knochenmark und Nervensystem nachgewiesen werden.

Nach den Erfahrungen von STERNE (52) treten unter Dimethylbiguanid (Glucophage) bei 10,4 % leichte gastrointestinale Beschwerden und nur bei 2,8 % der Patienten wirkliche Unverträglichkeit auf.

PUCHEGGER (42) dagegen sah bei dem gleichen Präparat insgesamt 34,8 % Nebenwirkungen, davon 20,8 % leichter und 14 % schwerer Natur.

b. Ketoacidosen:

Die meisten Autoren sahen während einer Therapie mit Biguaniden keine Häufung von Ketonkörpern, so zum Beispiel SAUER (44) und KOOPMANN (17). Jedoch empfehlen sie zusammen mit CREUTZFELDT und SÖLING (9) eine genügende Kohlenhydratzufuhr. STEIGERWALDT (48, 49) und BERINGER (4) fanden ebenfalls keinen Anstieg der Ketonkörper.

Einige Autoren wie WALKER, LINTON und THOMSON (57, 58, 59) ebenso HALL und Mitarb. (14) stellten eine Ketonurie und Acidose bei niedrigen, normalen oder leicht erhöhten Blutzuckerwerten unter Biguanidtherapie fest. Sie stellten als Ursache einerseits eine ketogene Wirkung von Biguaniden, auf der anderen Seite einen Insulinmangel zur Diskussion. Die Ketonurie verschwand fast immer unter kohlenhydratreicher Diät.

c. Wirkungsmechanismus der Biguanide:

Zum Wirkungsmechanismus der Biguanide bestanden zwei Theorien:

1. Stimulierung der Insulinsekretion durch Guanidinderivate

2. Blutzuckersenkung durch Hemmung der Zellatmung im intermediären Stoffwechsel.

ad 1: CLARK (8) beobachtete nach i. v. -Gabe von Guanidin (100 mg/kg Körpergewicht bei Kaninchen) zuerst Hyper- und dann Hypoglykämie. Er nimmt an, dass durch Reizung des Parasympathicus eine gesteigerte Insulinsekretion hervorgerufen wird. Ähnlicher Ansicht sind BERTRAM (5), MÜLLER und REINWEIN (34), ZUNZ und LA BARRE (63).

ad 2: Nach WILLIAMS und Mitarb. (35, 60, 55, 61, 50) soll die Aktivität der Cytochrom-C-Oxydase herabgesetzt werden und so eine Hemmung von Atmungsfermenten bewirken, aus der eine Hypoxie des Gewebes resultiert. Dies soll zu gesteigerter anaerober Glykolyse und gesteigerter Glucoseaufnahme in die Zelle in der Peripherie führen.

Nach den ausgedehnten experimentellen Arbeiten von MEHNERT (28) und anderen Autoren konnte weder die eine noch die andere Theorie bestätigt werden. In vitro-Untersuchungen am Fettgewebe von nicht-diabetischen und diabetischen Menschen und Ratten liessen erkennen, dass bei Verwendung mäßiger, d.h. der therapeutischen Dosis entsprechender Biguanidmengen die Glucoseoxydation nicht gehemmt wird. Die häufig zu beobachtende verstärkte Förderung der $^{14}\text{CO}_2$ -Bildung am Fettgewebe legt in Übereinstimmung mit anderen Befunden anderer Autoren vielmehr nahe, dass die Biguanide in Anwesenheit gewisser Insulinmengen die Glucoseoxydation sogar verstärken können. Eine endgültige Klärung der Wirkungsmechanismen ist aber noch nicht erfolgt.

d. Indikationsbereich:

1. Behandlung mit Biguaniden allein:

MEHNERT (29) und STEIGERWALDT (49) sowie andere Autoren sind der Ansicht, dass Behandlung mit Biguaniden allein nur sehr selten, nämlich bei Vorliegen einer Sulfonylharnstoffallergie indiziert ist.

2. Behandlung mit Biguaniden und Sulfonylharnstoffen:

Diese Kombination wurde erstmals von MEHNERT und SEITE (30, 31, 32, 29) bei Patienten, die auf Sulfonylharnstoffe ungenügend oder nach gewisser Zeit nicht mehr ausreichend ansprachen, beschrieben. Durch diese Kombination lässt sich in geeigneten Fällen eine gute Harnzucker- und Aceton-freie, nahezu normoglykämische Stoffwechsellaage erzielen. Diese Ergebnisse sind inzwischen von vielen Autoren bestätigt worden (6, 10, 11, 38, 56). MEHNERT (29) konnte zeigen, dass weder eine Behandlung mit Biguaniden oder Sulfonylharnstoffen allein zu einer Blutzuckersenkung solchen Ausmasses führt, wie die kombinierte Gabe. Nach MEHNERT erlaubt bei kombinierter Behandlung die Verabreichung von Sulfonylharnstoffen eine Dosisverringierung

bei den Biguaniden und dadurch die Vermeidung oder Minderung gastrointestinaler Nebenerscheinungen. Ausserdem wird durch die zusätzliche Gabe von Sulfonylharnstoffen ein ständiger Reiz auf die endogene Insulinproduktion ausgelöst. MEHNERT (28) spricht von einem additiven Synergismus der Biguanide und Sulfonylharnstoffe hinsichtlich der Blutzuckersenkung.

3. Behandlung mit Biguaniden und Insulin:

Für diese Kombination gibt es nur zwei Indikationen:

- a) zur Stabilisierung der Stoffwechsellaage (23, 54, 39, 37, 43, 12, 62). Es wurden von MEHNERT und KRALL (25) eine Ausgleicheung des Blutzuckerniveaus und demnach eine Verminderung hypoglykämischer Reaktionen und eine Reduzierung der Harnzuckerausscheidung beobachtet. Am Dauererfolg dieser Ergebnisse zweifelt jedoch GOLD (12).
- b) bei Insulinresistenz. GOLD und Mitarb. (13)

2. Diskussion der eigenen Ergebnisse.

Bei unseren eigenen Untersuchungen erhielten insgesamt 56 Patienten Dimethylbiguanid. Die Stoffwechselwerte dieser Patienten sowie die von diesen Diabetikern angegebenen Unverträglichkeitserscheinungen wurden mit den Ergebnissen und den Angaben verglichen, die während der Behandlung mit anderen Guanidinpräparaten erhalten wurden.

Bei diesen Präparaten handelte es sich einmal um einen Guanidinabkömmling, der nur kurz in der klinischen Untersuchung war und sich dabei als deutlich schlechter verträglich als das eingeführte Butylbiguanid erwies. Bei den anderen Vergleichssubstanzen handelte es sich um Butylbiguanid, wobei sowohl mit der ursprünglichen Handelsform, dem Silubin, als auch mit einem neuen Depot-Präparat, dem Silubin-Retard, Vergleiche angestellt wurden.

Entgegen der vornehmlich von Autoren aus dem französischen Sprachbereich getroffenen Feststellungen über die Verträglichkeit des Dimethylbiguanids, lassen die Ergebnisse unserer Untersuchungen darauf schliessen, dass der auch von PUCHEGGER (42) ermittelte Durchschnittswert von 14 % Nebenwirkungen schwerer Natur als gegeben anzusehen ist. Bei 7 von insgesamt 56 untersuchten Patienten, also bei 12,5 %, musste das Präparat nach kurzer Zeit wegen Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen abgesetzt werden. STERNE (52) dagegen sah bei seinen Untersuchungen nur in 2,8 % Unverträglichkeitserscheinungen. Bei unseren Patienten wurde in der Mehrzahl über Übelkeit, Magendruck und Brechreiz geklagt. In einem Fall traten Stenokardien und Herzklopfen auf. In der Regel fanden sich diese Beschwerden schon bei einer Dosierung von 2 Tabletten Glucophage pro die

(einmal sogar schon bei einer Tablette), einmal bei drei und einmal bei 4 Tabletten pro die (Tabelle I). Diese Erscheinungen verschwanden sofort bei Absetzen des Präparates.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Erfahrungen von STERNE (52), der eine Anfangsdosis von 2 bis 3 Tabletten pro die empfiehlt, ohne Nachteile auf 5 bis 6 Tabletten steigern konnte. Bei unseren Patienten jedoch konnten im allgemeinen 3 bis 4 Tabletten täglich nicht überschritten werden.

Im Vergleich mit dem Butylbiguanid (Silubin-Retard) muss gesagt werden, dass die Unverträglichkeitserscheinungen des Glucophage, die bei etwa 2 Tabletten pro die begannen, im gleichen prozentualen Masse bei Silubin-Retard erst bei etwa 4 bis 5 Tabletten täglich auftraten.

Bei unseren 56 Patienten, von denen nach Ausfall von 7 Patienten wegen Unverträglichkeit des Präparates, 49 Patienten für die Auswertung übrig blieben, wurden insgesamt 256 Blutzucker- und 155 Urinzuckerkontrollen für Glucophage vorgenommen. In den Vergleichsgruppen hatten wir für den Guanidinabkömmling Ciba 11 129 Blutzucker- und 80 Harnzuckerkontrollen, für das Butylbiguanid Silubin-Retard 93 Blutzucker- und 68 Harnzuckerkontrollen und für Silubin 145 Blutzucker- und 93 Harnzuckerkontrollen.

Die Dosierung lag bei Glucophage im Durchschnitt bei 2 bis 3 Tabletten (1000-1500 mg) pro die, bei Ciba 11 bei 2 Tabletten (200 mg) pro die, bei Silubin bei 4 Tabletten pro die (200 mg) und bei Silubin-Retard bei 2 Tabletten pro die (200 mg).

Die Blutzuckermittelwerte, die wir für alle Vergleichspräparate ermittelten, lagen bei dem Guanidinabkömmling Ciba 11, der sich schon bei einer früheren klinischen Erprobung als deutlich schlechter als Butylbiguanid erwiesen hatte, bei 212 mg%.

Der Blutzuckermittelwert für Glucophage lag bei 197 mg%, für Silubin-Retard bei 199 mg%, während es für Silubin bei 177 mg% lag (Tabelle II).

Bei den entsprechenden Harnuntersuchungen auf Zucker stellten wir jeweils drei Gruppen auf:

1. Harnzucker-negativ
2. Harnzucker bis zu 10 Gramm
3. Harnzucker über 10 Gramm.

Im Einzelnen wurden für das Guanidinpräparat Ciba 11 insgesamt 80 Harnuntersuchungen vorgenommen. Dabei ergaben 26 Kontrollen Harnzuckerfreiheit, bei 21 Kontrollen wurde Harnzucker bis 10 Gramm festgestellt und bei 33 betrug der Harnzucker über 10 Gramm. Dies entspricht für die harnzuckerfreien Kontrollen einem Prozentsatz von 32,5, für die Kontrollen bis einschliesslich 10 Gramm 26,25 % und für die Kontrollen über 10 Gramm

41,25 %. Von den insgesamt 155 bei Glucophage durchgeführten Harnuntersuchungen waren 53 Harnzucker-negativ, 39 ergaben einen Harnzuckergehalt bis 10 Gramm, während bei den restlichen 63 Ergebnissen über 10 Gramm festgestellt wurden. In der selben Reihenfolge entspricht dies 34,2 % harnzuckerfreien Kontrollen, 25,2 % bis zu 10 Gramm Zucker und 40,6 % über 10 Gramm. Für Silubin wurden 93 Harnzuckerbestimmungen vorgenommen, von denen 42 harnzuckerfrei waren, 29 bis zu 10 Gramm aufwiesen und 22 Werte von über 10 Gramm ergaben. Prozentual gesehen ergibt dies 15,2 % negative Ergebnisse, 31,2 % bis zu 10 Gramm und 23,6 % über 10 Gramm.

Bei Silubin-Retard waren die Ergebnisse bei insgesamt 68 durchgeführten Untersuchungen auf Harnzucker bei 27 negativ, 20 wiesen einen Befund bis zu 10 Gramm auf und 21 über 10 Gramm. Prozentual gesehen ergibt dies 39,7 % für die harnzuckerfreien Kontrollen, 29,4 % für die Ergebnisse bis zu 10 Gramm und 30,9 % für die Befunde über 10 Gramm.

Addiert man die prozentualen Anteile der gut und befriedigend eingestellten Patienten, also die Anteile der Kontrollen, welche entweder Harnzuckerfreiheit oder Werte bis zu 10 Gramm ergaben, und stellt sie dem Anteil der schlecht eingestellten Patienten mit Harnzuckerwerten über 10 Gramm gegenüber, so erhält man für das Präparat Ciba 11 ein Verhältnis von 58,75 % zu 41,25 % und für Glucophage von 59,4 % zu 40,6 %. Demgegenüber ergibt der selbe Vergleich für das Präparat Silubin ein Verhältnis von 76,4 % gut und befriedigend eingestellter Patienten zu 23,6 % mit Werten über 10 Gramm. Bei Silubin-Retard lautet das Vergleichsverhältnis 69,1 % zu 30,9 %.

Diese Zahlen zeigen, dass die Ergebnisse bei Glucophage und Ciba 11 praktisch identisch sind. Ausserdem sind sie deutlich schlechter (etwa um 10 %) als bei Silubin und Silubin-Retard (Tabelle III).

Der mögliche Vorteil des Glucophage, dass es weniger zur Aceton-Bildung führt, erwies sich insofern als gegenstandslos, als unsere mit Guanidinpräparaten behandelten Patienten fast durchwegs sowieso keine Acetonurie aufwiesen (Tabelle IV). Das Vorkommen einer Acetonausscheidung im Harn trat bei den mit Guanidinpräparaten behandelten Diabetikern, die ja fast ausnahmslos dem Typ des pyknischen, nicht-ketotischen Zuckerkranken angehören, nur äusserst selten auf.

Zusammenfassend lässt sich demnach sagen, dass das Präparat Glucophage (Dimethylbiguanid) sich zwar als ein gutes orales Antidiabetikum erwiesen hat, aber nicht besser als Silubin bzw. Silubin-Retard abschneidet. Bei der neuen Retard-Form des Butylbiguanids ist besonders bemerkenswert, dass die Stoffwechselergebnisse etwa gleich günstig wie bei dem ursprünglichen Silubin waren, dass jedoch wegen der besseren Verträglichkeit des Silubin-

Retard die Dosis ohne weiteres noch hätte erhöht werden können. MEHNERT, MAHRHOFER und STERN (33) konnten inzwischen über diese Vorzüge des Silubin-Retard gegenüber dem Silubin und damit auch gegenüber dem Glucophage berichten. Überlegen zeigte sich Glucophage -wie die anderen Biguanide- gegenüber dem Guanidinabkömmling Ciba 11 zumindest im Hinblick auf die Blutzuckerwerte und auf die Verträglichkeit. Damit konnte auch anhand der Untersuchungen mit Glucophage gezeigt werden, dass die Einführung der Biguanide die Diabetestherapie bereichern konnte.

In der vorliegenden Arbeit wurden vergleichende klinische Untersuchungen zwischen dem Guanidinabkömmling Ciba 11, den Butylbiguanid-Präparaten Silubin und Silubin-Retard sowie dem Dimethylbiguanid (Glucophage) durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden an 56 ausgewählten Patienten mehrere Monate hindurch die Substanzen verabreicht. Dabei sollte in erster Linie festgestellt werden, ob dem Glucophage eine bessere Verträglichkeit bei gleicher Blutzucker-senkender Wirkung im Vergleich zu den anderen Guanidinpräparaten zukommt, wie man es auf Grund einzelner Mitteilungen in der Literatur erwarten konnte. Nach Abschluss der Untersuchungen lässt sich sagen, dass der Guanidinabkömmling Ciba 11 deutlich schlechter als die anderen Vergleichssubstanzen abschneidet. Dieses Präparat wurde inzwischen auch aus der klinischen Prüfung gezogen. Beim Vergleich des Butylbiguanids mit dem Dimethylbiguanid muss jedoch gesagt werden, dass im Gegensatz zu den Mitteilungen französischer Autoren die Unverträglichkeitserscheinungen des Dimethylbiguanids eher höher als beim Butylbiguanid liegen (12,5 % Unverträglichkeit bei einer Dosierung von durchschnittlich 2 Tabletten Glucophage pro die, während dieser Prozentsatz beim Silubin und Silubin-Retard erst bei 4 bis 5 Tabletten pro die liegt). Ebenso konnte eine schwächere blutzuckersenkende Wirkung des Glucophage gegenüber dem Silubin festgestellt werden. Dies trifft weniger zu bei einem Vergleich mit Silubin-Retard, das aber bei durchschnittlich 2 Tabletten pro die, wenn man die gleiche prozentuale Unverträglichkeit wie bei Glucophage als oberste Dosierungsgrenze setzt, nicht hoch genug dosiert war.

Ebenso konnte bei den Harnzuckeruntersuchungen ein leichter Vorteil der Butylbiguanid-Präparate Silubin und Silubin-Retard gegenüber dem Glucophage festgestellt werden. Bei den vergleichenden Untersuchungen auf Acetonurie konnte bei den verschiedenen Substanzen kein Unterschied ermittelt werden.

Herrn Professor Dr. W. SEITZ (Med. Universitäts-Poliklinik) danke ich für die Möglichkeit, die klinischen Untersuchungen in der Diabetiker-Ambulanz der Poliklinik durchführen zu können.

Herrn Privat-Dozent Dr. H. MEHNERT danke ich für die Überlassung des Themas und die grosszügige Unterstützung während der Arbeit.

VI LITERATURVERZEICHNIS

1. APPEL, B.: Zur Beurteilung der klinischen Brauchbarkeit blutzuckersenkender Biguanidderivate.
Med. Inaugural-Dissert., München (1962)
2. AZERAD, E. und LUBETZKI:
Traitement du diabète par le N-N-diméthyl diguanide
(LA 6023)
La Presse médicale 19, S.765-767 (1959)
3. BEASER, S.B.: Therapy of diabetes mellitus with combinations of drugs given orally.
The New England Journal of Medicine, S.1207 (1958)
4. BERINGER, A.: Zur Behandlung der Zuckerkrankheit mit Biguaniden.
Wiener Med. Wochenschrift, Nr. 43, S.880 (1958)
5. BERTRAM, F.: Die periphere Steuerung der Blutzuckerreaktion auf Gifte.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 126, 267 (1927)
6. BLOOM, A.: Diskussionsbemerkung
Vortrag Diabetes Symposion London, 25.7.1959
7. BRADLEY, R.F.: Role of oral blood sugar-lowering agents in the management of diabetes.
Annals New York Academy of Sciences, S.513 (1960)
8. CLARK, G.A.: Interrelation of parathyroids, suprarenals and pancreas.
J. Physiol. 58, 294 (1923/24)
9. CREUTZFELDT, W., H.D. SÖLING:
Orale Diabetestherapie und ihre experimentellen Grundlagen.
Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde,
Neue Folge, 15. Band, (1960)
10. CURCHOD, B.: Internationales Biguanid-Symposion, Aachen 1960, S. 153
(Georg Thieme, Stuttgart, 1960)
11. DOLGER, H.: Combination of DBI with tolbutamide in diabetic therapy.
Symposion on "A new oral hypoglycemic agent, Phenformin (DBI)". Houston (Texas) (1959)
12. GOLD, A.P.: Experience in long term use of DBI
Symposion on Phenformin (DBI) Toronto, 9. März 1962

13. GOLD, A., J.F.HAMEL, L.P.KRALL, B.S.LEIBEL, R.J.B.McKENDRY;
Panel Discussion on DBI.
Applied Therapeutics (1960)
14. HALL, H.G., M.F.CROWLEY, A.BLOOM:
Oral treatment of diabetes (Trial of Phenethyldiguanide
(DBI)).
Brit.med.J., July 12, 71 (1958)
15. HESSE, E. und TAUBMANN, G.:
Über die Wirkung des Biguanids und seiner Derivate auf den
Zuckerstoffwechsel.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharm., 142, S.290
(1929)
16. HÖPKER, W.: Zur Frage der Wirkungsweise der Biguanide beim Diabetes
mellitus.
Klin.Wochenschr. 11, S.588 (1961)
17. KOOPMAN, C.:
Erfahrungen mit Biguaniden in der Therapie des Diabetes
mellitus.
Internationales Biguanid-Symposion, Aachen, 12.-13.5.
1960, S.130
(Georg-Thieme, Stuttgart, 1960)
18. KRALL, L.P. and R.F.BRADLEY:
Clinical evaluation of formamidinyliminourea, a new bi-
guanide oral blood sugar lowering compound; comparison
with other hypoglycemic agents.
Annals of Internal Medicine, Vol.50, Nr.3, S.586 (1959)
19. KRALL, L.P., R.F.BRADLEY und P.WHITE:
Klinische Erfahrungen mit den Biguaniden.
Internationales Biguanid-Symposion, Aachen, 12.-13.5.
1960, S.86
(Georg-Thieme, Stuttgart, 1960)
20. KRALL, L.P.: The biguanides: Their role in this era of the precise tool.
Annals New York Academy of Sciences, S.603 (1959)
21. KRALL, L.P.: The Clinical Utility of the Biguanides.
Symposion on "A New Oral Hypoglycemic Agent, Phenfor-
min (DBI)"
Houston (Texas) (1959)

22. KRALL, L. P.: Oral agents in the treatment of diabetes.
Chicago Medical Society Bulletin, Oct. I (1960)
23. KRALL, L. P., P. WHITE and R. F. BRADLEY:
Clinical use of the biguanides and their role in stabilizing
juvenile-type diabetes.
Diabetes 7, S. 468 (1958)
24. LEIBEL, B.: The use of phenformin as an adjunct to insulin in labile
diabetes mellitus.
Symposium on Phenformin (DBI) Toronto, 9.3.1962)
25. MEHNERT, H. und L. P. KRALL:
Möglichkeiten und Grenzen der Diabetestherapie mit Bi-
guanidderivaten.
Dtsch. Med. Wschr. S. 577 (1960)
26. MEHNERT, H.: Über Wirkungsweise und Indikationsbereich oraler Anti-
diabetica.
Dtsch. Med. Wochenschrift 30, S. 1273 (1958)
27. MEHNERT, H.: Die Bedeutung der Sulfonylharnstoffe und der Biguanide
für die Behandlung des Diabetes mellitus.
Chemotherapie 2, S. 262 (1961)
28. MEHNERT, H.: Experimentelle und klinische Untersuchungen zu Wirkungs-
mechanismus und Indikationsbereich blutzuckersenkender
Biguanidderivate.
Habilitationsschrift 1963, S. 110
29. MEHNERT, H.: Blutzuckersenkende Biguanidderivate in der Behandlung
des Diabetes mellitus.
4^e Congrès de la Fédération internationale du Diabète,
Genève, 10.-14. Juillet (1961)
30. MEHNERT, H.: Diskussionsbemerkungen 24.7.1958
3. Kongress der Internationalen Diabetesvereinigung,
Düsseldorf
31. MEHNERT, H.: Die kombinierte orale Diabetestherapie mit Sulfonylharn-
stoffen und Biguaniden.
Internationales Biguanid-Symposium,
Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, S. 122 (1960)
32. MEHNERT, H., W. SEITZ:
Weitere Ergebnisse der Diabetesbehandlung mit blutzucker-
senkenden Biguaniden.
Münch. Med. Wochenschrift, 100, S. 1849 (1948)

33. MEHNERT, H., E. MAHRHOFER, G. STERN:
Dtsch. Med. Wochenschrift,
im Druck
34. MÜLLER, H., REINWEIN, H.:
Zur Pharmakologie des Galegins.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 125, 212
(1927)
35. NIELSEN, R.L., SWANSON, H.E., TANNER, D.C., WILLIAMS, R.H.,
O'CONNELL, M.:
Effects on blood sugar of a new potent hypoglycemic compound.
Arch. Intern. Med. 101, 211 (1958)
36. ODELL, W.D., D.C. TANNER, D.F. STEINER und R.H. WILLIAMS:
Phenethyl-amyI and isoamylbiguanide in the treatment of
diabetes mellitus.
Arch. intern. Med. 102, S. 520 (1958)
37. PERKINS, F.S.:
DBI in true labile or brittle diabetes. Emphasizing influence
on neuropathology.
Symposium on "A New Hypoglycemic Agent, Phenformin
(DBI)".
Houston (Texas) (1959)
38. v. PLANTA, H.:
Klinische Beurteilung einiger Biguanide.
Internationales Biguanid-Symposium, Aachen 1960,
Stuttgart 1960, S. 145
39. POMERANZE, J., H. FUJII and G.T. MOURATOFF:
Clinical report of a new hypoglycemic agent.
Proceedings of the Society for Experimental Biologie and
Medicine 95, S. 193 (1957)
40. POMERANZE, J., G.T. MOURATOFF, R.J. GADEK and E.J. KING:
Phenethylbiguanide, a new orally given hypoglycemic agent.
J. Amer. Med. Ass. Vol. 171, S. 252 (1959)
41. POMERANZE, J.:
A new hypoglycemic agent.
J. clin. Endocrin. 17, 1011 (1957)

42. PUCHEGGER, R.:
Erfahrungen mit dem Biguanid Glucophage.
Wiener Klinische Wochenschrift Nr.19, S.335-337 (1964)
43. ROSENKRANZ, A.:
Möglichkeiten der Biguanidbehandlung des kindlichen Diabetes.
Internationales Biguanid-Symposion, Aachen, 12.-13.5. 1960, S.127
(Georg-Thieme, Stuttgart 1960)
44. SAUER, H.: Die Biguanidtherapie des Diabetes mellitus.
Fortschritte der Medizin, Nr.22, S.605 (1961)
45. SCHILLING, I.: Über die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit Biguaniden.
1. und 2.Mitteilung.
Z.ges.Inn.Med.15, S.705 (1959)
16, S.753 (1959)
46. SCHRICKER, K.Th.:
Erfahrungen mit Biguaniden unter Berücksichtigung der Magenverträglichkeit
Internationales Biguanid-Symposion, Aachen, 12.-13.5. 1960, S.561
(Georg-Thieme, Stuttgart, 1960)
47. SPÜHLER, O.: Die synthetischen Antidiabetika.
Schweizerische medizinische Wochenschrift 9, S.193 (1960)
48. STEIGERWALDT, F.:
Klinische Anwendung und Indikationsbreite des Büformin (Silubin)
Dtsch.Med.Wochenschr.59, S.2176 (1960)
49. STEIGERWALDT, F.:
Die orale Diabetestherapie
Der Internist, Heft 7, S.309 (1960)
50. STEINER, D.F., WILLIAMS, R.H.:
Actions of phenethylbiguanide and related compounds.
Diabetes 8, 154 (1959)
51. STERNE, J.: Die Toxikologie der antidiabetischen Bigunaide N-N-Dimethyl-Guanyl-Guanidin.
Internationaler Congress Genf, Juli 1961

52. STERNE, J.: Bericht über die fünfjährige Erfahrung mit Dimethylbiguanid in der Diabetestherapie.
Wiener Med. Wochenschrift, Nr.31, S.599-602 (1963)
53. SUGAR, S.J.N., L.J.THOMAS, T.M.EUGENIO, S.TATLIER:
Phenformin (DBI) in the management of the diabetes mellitus.
Medical Annals of the District of Columbia, Vol.18, 8
(1959)
54. TRANQUADA, R.E., Ch.R.KLEEMAN and J.BROWN:
Clinical trials with phenethyldiguanide in selected patients.
Amer.J.med.Sci., 238, S.187 (1959)
55. TYBERGHEIN, J.M., WILLIAMS, R.H.:
Metabolic effects of phenethylbiguanide: A new hypoglycemic compound.
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 96, S.29 (1957)
56. UNGER, R.H., L.L.MADISON and N.W.CARTER:
Tolbutamide-Phenformin in ketoacidosisresistant patients.
The Journal of the American Medical Ass. Vol.174, S.2132
(1960)
57. WALKER, R.S.:
Preliminary observations on phenethylbiguanide.
Brit.med.J., S.405 (1959)
58. WALKER, R.S. and A.L.LINTON:
Phenethyldiguanide: A dangerous side-effect.
Brit.med.J., S.1005 (1959)
59. WALKER, R.S., A.L.LINTON, W.S.T.THOMSON:
Mode of action and side-effects of phenforminhydrochloride.
Brit.med.J., S.1567 (1960)
60. WILLIAMS, R.H., TYBERGHEIN, J.M., HYDE, P.M., NIELSEN, R.L.:
Studies related to the hypoglycemic action of phenethyldiguanide.
Metabolism 6, 311 (1957)
61. WILLIAMS, R.H., STEINER, B.F.:
Diskussionsbemerkung:
Symposion on the Hypoglycemic agents.
Metabolism 8, S.557 (1959)

62. WILLIAMS, R.H., D.C. TANNER and W.P. ODELL:
Hypoglycemic actions of phenethyl-, amyl- and isoamyl-
diguamide.
Diabetes 7, S.87 (1958)
63. ZUNZ, E., LA BARRE, J.:
Action de la décaméthylène-diguanidine sur la sécrétion
du pancréas.
Arch.int.Pharmacodyn, 34, S.442 (1928)

LEBENS LAUF

Am 15.6.1938 wurde ich, Helga Flögel, als Tochter des 1942 in Russland gefallenen Studienrates Kurt Flögel und seiner Ehefrau Dr.med.Magdalene Buschey-Flögel in Meseritz/Westpreussen geboren.

Ab 1945 besuchte ich in Braunschweig die Volksschule. Nach vier Volksschuljahren bestand ich die Aufnahmeprüfung für das Mädchenlyzeum "Kleine Burg" in Braunschweig. Ich besuchte dort die Sexta und Quinta. 1951 zog meine Familie nach Bochum, wo ich bis 1958 das Neusprachliche Gymnasium "Freiherr vom Stein Schule" besuchte. Am 8.März 1958 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Im Frühjahr 1958 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg/Brsg., wo ich nach 2 Semestern 1959 das Vorphysikum und nach weiteren 3 Semestern 1960 das Physikikum bestand. Anschliessend studierte ich 2 Semester in Zürich, um mich dann im Wintersemester 1961/62 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München einzuschreiben. Hier bestand ich am 10.Juni 1964 das medizinische Staatsexamen.

Seit 1.September 1964 bin ich als Medizinalassistentin tätig.

